



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Atassie Cerebellari e Paraparesi Spastiche

Medico responsabile: Dott. Enrico Bertini - tel. 06/ 68592105 - enrico.bertini@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione S. Onofrio, piano terra)



Azienda Complesso Ospedaliero San Filippo Neri

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Atassie Cerebellari e Paraparesi Spastiche

Medico responsabile: Dott. Giancarlo Di Battista - tel. 06/33062432 - g.dibattista@sanfilipponeri.roma.it

Dott. Luigi Polidori - tel. 06/33062295 - l.polidori@sanfilipponeri.roma.it

Via Martinotti, 20 - Roma (Padiglione D, piano 4)



Policlinico "Agostino Gemelli"

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia delle Atassie Cerebellari e Paraparesi Spastiche

Medico responsabile: Dott. Paolo Maria Rossini - tel. 06/ 30154303 - paolomaria.rossini@rm.unicatt.it

Largo A. Gemelli, 8 - Roma

ATASSIE CEREBELLARI E PARAPARESI SPASTICHE

(elaborato nel mese di luglio 2013)

1. Inquadramento della malattia	3
1.1 Definizione.....	3
1.2 Classificazione.....	3
1.3 Epidemiologia.....	7
2. Diagnosi	8
2.1 Sospettare la malattia	8
2.2 Criteri diagnostici.....	8
2.3 Test genetico nei sottogruppi con definizione genetica possibile	9
2.4 Follow-up	10
3. Terapia	11
4. Implementazione del PDTA	13
4.1 Modalità di accesso	13
4.2 Percorso diagnostico.....	14
Allegati	15
Bibliografia	20

1. Inquadramento della malattia

1.1 Definizione

Le Malattie Spinocerebellari rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie neurologiche, clinicamente caratterizzate da incoordinazione motoria, disturbi dell'equilibrio e del cammino, anomalie dei movimenti oculari, disartria e alterazioni della forza e del tono muscolare.

Le atassie spinocerebellari possono presentarsi per alterazioni a carico di diverse regioni e/o vie di associazione del sistema nervoso centrale e periferico che controllano o partecipano al controllo del movimento, quali: a) il cervelletto, b) cellule dei gangli dorsali, c) vie sensitive cordonali posteriori, c) vie spinocerebellari, d) contingente sensitivo dei nervi periferici.

Le forme di paraparesi spastica, che sono principalmente caratterizzate da una compromissione progressiva del sistema motorio piramidale, con riduzione della forza principalmente agli arti inferiori, aumento del tono muscolare, e riduzione delle sensibilità profonde.

A seconda della patologia, sia nelle forme spinocerebellari sia nelle paraplegie spastiche sono state descritte delle forme "pure" e delle forme complicate, nelle quali l'obiettività neurologica può comprendere anche sintomi e segni di coinvolgimento di altri regioni del sistema nervoso centrale e periferico, quali rigidità, tremore, distonia, discinesie, oftalmoplegia, deterioramento cognitivo, disturbi sfinterici, neuropatie periferiche e compromissione del sistema nervoso vegetativo.

La classificazione clinica e la diagnosi differenziale sono complicate dalla grande variabilità dei fenotipi clinici, neuropatologici e dei possibili aspetti genetici associati a queste patologie.

1.2 Classificazione

Le sindromi atassiche cerebellari e spinocerebellari e le paraplegie spastiche possono essere sommariamente suddivise in:

- 1) forme ereditarie;
- 2) forme neurodegenerative sporadiche ad etiologia ignota.

ATASSIE SPINOCEREBELLARI EREDITARIE

La classificazione di queste forme inizialmente basata sulla descrizione fenotipica, è stata gradualmente sostituita negli ultimi anni da una classificazione genetica, basata sulla identificazione del gene o del locus cromosomico associato alla specifica malattia.

Le malattie spinocerebellari ereditarie comprendono forme trasmesse in maniera autosomica dominante (AD) (vedi Allegato 1), autosomica recessiva (AR) (vedi Allegato 2), e legata al cromosoma X. Attualmente sono state descritte circa 30 forme geneticamente distinte di atassie spinocerebellari a trasmissione autosomica dominante e circa 10 forme a trasmissione recessiva. Le forme più comuni di atassia ereditaria trasmessa con modalità autosomica recessiva in Europa sono: l'Atassia di Friedreich, l'Atassia con Aprassia Oculomotoria, e l'Atassia telangiectasia.

Atassie Spinocerebellari autosomica dominati (SCA)

Le Atassie Spinocerebellari (SCA) sono forme ereditarie trasmesse con modalità di tipo autosomica dominante. Attualmente si conoscono 28 forme geneticamente distinte di atassia spinocerebellare: SCA1-8, SCA10-23, SCA25-31 (vedi Allegato 1).

Le SCA sono caratterizzate da atassia cerebellare progressiva, disartria, disfagia, alterazione dei movimenti oculari e, a seconda del sottotipo genetico, da altri sintomi e segni neurologici, quali oftalmoplegia sopranucleare, movimenti saccadici oculari lenti, sintomi extrapiramidali, deterioramento cognitivo, alterazione della sensibilità superficiale e profonda. L'esordio dei sintomi avviene solitamente nell'età adulta, 3°-5° decade, ma sono stati riscontrati anche casi ad esordio molto tardivo e casi ad esordio in età infantile. Il gene responsabile della malattia è stato identificato in 13 forme di SCA. Nei sottotipi genetici SCA 1-2-3-6-7-17 la mutazione genetica è rappresentata dalla presenza di un'espansione di un tratto di ripetizioni trinucleotidiche CAG, che si trova nella regione codificante del gene.

Studi di correlazione tra genotipo e fenotipo hanno dimostrato che in molte di queste forme esiste una correlazione inversa tra lunghezza del tratto espanso ed età di esordio e gravità della malattia.

Da un punto di vista clinico è piuttosto difficile differenziare i vari sottotipi genetici in modo da poter indirizzare in maniera adeguata la diagnosi molecolare. Tuttavia sono state evidenziate alcune caratteristiche cliniche che sembrano essere più frequentemente associate all'uno o all'altro genotipo (Allegato 1). Per un inquadramento diagnostico molecolare il più

possibile efficace e rapido, può risultare utile considerare, insieme alla storia familiare e alle caratteristiche cliniche distintive di ciascun paziente, anche la provenienza geografica della famiglia. Infatti la frequenza relativa dei diversi genotipi SCA varia a seconda della popolazione studiata. In Italia i genotipi più comuni sono rappresentati da SCA1 (41%) e SCA2 (29%). Seguono in ordine di frequenza SCA17 e SCA28 (2-3 %). SCA3, SCA6, SCA15 e DRPLA sono invece molto rare (ciascuna circa 1%). Nel caso in cui, in una particolare famiglia, sia stata trovata la mutazione genetica responsabile della patologia ereditaria, è possibile eseguire lo stesso test anche su famigliari che sono a rischio di avere ereditato la malattia e non hanno manifestazioni cliniche (diagnosi pre-sintomatica).

Atassie Episodiche (EA)

Le atassie episodiche sono caratterizzate da episodi ricorrenti di atassia e vertigine. Gli episodi possono durare pochi minuti, come nella forma di tipo 1(EA1), o durare alcune ore o anche alcuni giorni (EA2). Gli episodi possono essere provocati da esercizio fisico, dall'uso di alcool o caffeina, da stress emotivi o anche dalla temperatura elevata. Nell'intervallo tra un episodio e l'altro l'obiettività neurologica è per lo più negativa, tranne per la presenza di miocimie, nella forma EA1 e di nistagmo e, più raramente di lieve atassia della marcia nella forma EA2. L'attuale classificazione genetica riconosce sette sottotipi e fino ad oggi sono stati identificati 4 geni: un gene per il canale del potassio *KCNA1* (EA1), due geni per il canale del calcio *CACNA1A* (EA2) and *CACNB4* (EA5), e un gene per la proteina trasportatrice di glutamato *SLC1A3* (EA6) (Allegato 2). La forma EA2 è allelica a SCA6 e alla forma di Emicrania Emiplegica Familiare (*Familial Hemiplegic Migrane 1*). In queste forme c'è una grande sovrapposizione fenotipica, infatti in una stessa famiglia si possono trovare pazienti con atassia e pazienti con emicrania emiplegica. Nelle forme di EA1 e EA2, la severità e la frequenza degli attacchi può essere attenuata dalla somministrazione di acetazolamide.

ATASSIE EREDITARIE AUTOSOMICO RECESSIVE

Atassia di Friedreich (FRDA)

L'Atassia di Friedreich (FRDA) è la forma più comune di atassia ereditaria nelle popolazioni di origine Caucasica. La forma tipica esordisce prima dei 25 anni ed è caratterizzata da progressiva atassia del cammino, incoordinazione motoria, disartria, assenza dei riflessi osteotendinei, perdita delle sensibilità profonde, segni piramidali e neuropatia assonale sensitiva. Una cardiopatia ipertrofica è riscontrabile nella maggior parte dei pazienti. Sono segni molto frequenti anche una progressiva ipostenia e ipotrofia muscolare, la presenza di scoliosi e piede cavo. Nel corso della malattia possono diventare evidenti una sordità neurosensoriale, atrofia ottica e in circa il 20% dei casi diabete mellito. Nella maggior parte dei casi la malattia è dovuta ad una espansione patologica di un tratto di triplette GAA nel primo introne di un gene, localizzato sul cromosoma 9, che codifica per una proteina mitocondriale, chiamata *frataxina*. Negli individui sani la lunghezza del tratto GAA ripetuto contiene da 6 a 36 triplette, mentre nei pazienti con atassia di Friedreich la stessa regione può comprendere da 90 a 1300 triplette. Nel caso dei pazienti omozigoti per l'espansione, è stato dimostrato che la lunghezza del tratto GAA dell'allele meno espanso correla inversamente con l'età di esordio dei sintomi. Pazienti con espansioni ridotte hanno un esordio dei sintomi tardivo (anche dopo i 25 anni), un fenotipo clinico più lieve e, solitamente, non presentano segni ecocardiografici di cardiomiopatia.

Atassia con aprassia oculomotoria (AOA)

L'atassia con aprassia oculomotoria (AOA) è una forma eterogenea. Infatti, sono state identificate due forme distinte: AOA1 e AOA2. La forma AOA1 è causata da mutazioni nel gene *APTX*, che codifica per una proteina chiamata *apratassina*, e si caratterizza per aprassia oculomotoria, atassia ad esordio precoce (2-6 anni) e ipoalbuminemia. In alcuni pazienti è stata inoltre segnalata la presenza di neuropatia periferica, ritardo mentale e, solo occasionalmente, aprassia oculomotoria. La forma AOA2, associata al locus 9q, è caratterizzata da atassia ad esordio più tardivo (11-22 anni), occasionalmente accompagnata da aprassia oculomotoria o da aumentati livelli plasmatici di creatinichinasi, gammaglobuline e alfafetoproteina. Il difetto genetico è dovuto alla perdita di funzione della proteina *senatassina*. Per entrambe le forme, il gene malattia è stato identificato ed è possibile eseguire una analisi mutazionale per una conferma diagnostica a livello molecolare. Va, tuttavia, sottolineato che nel caso della forma AOA1 si tratta di un gene relativamente piccolo e l'analisi nei laboratori specializzati può essere fornita in tempi brevi ed efficaci per la diagnosi. Al contrario, l'analisi mutazionale per AOA2 richiede tempi e risorse laboratoristiche più impegnative e solo pochi laboratori specializzati possono fornire il test. Attualmente, si stanno perfezionando tecniche di analisi dirette sulla proteina mutata che potrebbero consentire una analisi di screening e una risposta diagnostica più rapida.

Deficit familiare di vitamina E

Ridotti livelli plasmatici di vitamina E possono derivare sia da un malassorbimento dovuto a patologie prevalentemente a carico dell'intestino, sia da malattie geneticamente determinate, quali l'abetalipoproteinemia ed il deficit primario di

Vitamina E. L'ataxia da difetto primario di vitamina E (AVED) è caratterizzata da un fenotipo clinico del tutto sovrapponibile a quello dell'ataxia di Friedreich, ad eccezione del coinvolgimento cardiaco. Una caratteristica clinica considerata tipica dei pazienti con AVED è la presenza di *titubatio* del capo, presente in circa il 30% dei casi. La malattia è piuttosto frequente nelle popolazioni dell'area mediterranea, e in particolare del Nord-Africa. Geneticamente questa forma è dovuta a mutazioni nel gene che codifica per l' α -TTP, sul cromosoma 8q13. La mutazione più frequentemente riscontrata nei pazienti è la delezione del nucleotide in posizione 744 (744delA). In alcuni pazienti, in particolare in quelli con la mutazione H101Q, l'ataxia si associa a retinite pigmentosa.

Nell'abetalipoproteinemia (MIM 200100), il quadro clinico è caratterizzato da atassia (esordio precoce), nistagmo, disartria, assenza dei riflessi osteotendinei, perdita delle sensibilità propriocettive e retinite pigmentosa. Gli esami di laboratorio dimostrano: assenza delle lipoproteine, VLDL e LDL, basse concentrazioni di colesterolo, trigliceridi e vitamine liposolubili, A, E, e K, e un'alta percentuale di acantociti nel sangue (50-100%). Da un punto di vista genetico, la malattia è eterogenea. In alcuni pazienti sono state descritte mutazioni nel gene che codifica per una subunità della proteina MTP (microsomal triglyceride transfer protein), implicata nella formazione e secrezione epatica di VLDL.

Atassia telangiectasia

L'ataxia telangiectasia (AT) si caratterizza per atassia cerebellare ad esordio precoce, aprassia oculare, ridotti riflessi osteotendinei, difetti immunitari, e predisposizione a tumore. Tra i sintomi neurologici possono esserci anche coreoatetosi, distonia, mioclonie e tremore intenzionale. Le telangiectasie possono manifestarsi più tardivamente rispetto all'esordio della sintomatologia neurologica. I difetti immunitari possono essere rappresentati da livelli ridotti di immunoglobuline IgA, IgE, e IgG, e circa il 30% dei pazienti ha difetti dell'immunità cellulo-mediata e in particolare delle cellule T. Inoltre, le cellule dei pazienti con AT presentano un'aumentata sensibilità alle radiazioni ionizzanti. Il gene responsabile della malattia è stato mappato a livello del cromosoma 11q22-q23. Il gene codifica per una proteina coinvolta nei processi di controllo-riparo dei danni del DNA. Attualmente non è disponibile alcuna terapia specifica per questa forma. Importante nella cura di questi pazienti e dei familiari eterozigoti per la mutazione, la sorveglianza clinica per una diagnosi precoce di neoplasie. Per la conferma genetica è possibile l'analisi mutazionale per sequenza genica ed attualmente sono allo studio anche metodiche di analisi indiretta di proteine direttamente regolate da ATM.

Atassia spastica di Charlevoix-Saguenay

L'ataxia spastica di Charlevoix-Saguenay è stata inizialmente descritta come una forma di atassia recessiva, particolarmente frequente in una regione del Quebec. Recentemente è stato scoperto il gene le cui mutazioni sono responsabili di questa malattia e diversi pazienti sono stati descritti anche in altre regioni, compresa l'Europa, l'Africa e il Giappone. Il gene SACS, responsabile della malattia, codifica per una proteina denominata *sacsina*. Le manifestazioni cliniche sono caratterizzate da un esordio in età infantile-giovanile di atassia, incoordinazione motoria, spasticità agli arti inferiori, e neuropatia periferica. La malattia si associa a marcata atrofia cerebellare, soprattutto vermiana.

Sindrome da X-fragile con tremore e atassia

Tra le atassie genetiche associate al cromosoma X, la forma più frequente è quella denominata Sindrome da X fragile con tremore e atassia (Fragile X tremor/ataxia syndrome, FXTAS) causata da una espansione di triplette CGG nel gene *FMR1*. L'espansione varia da 55 a 200 triplette ripetute ('premutazione'). Espansioni superiori alle 200 triplette causano la sindrome dell'X-fragile caratterizzata principalmente da ritardo mentale. Soggetti maschi con espansioni al di sotto delle 200 triplette sviluppano nella sesta decade sintomi neurologici caratterizzati da tremore, atassia, parkinsonismo, decadimento cognitivo e neuropatia. Alla valutazione di RMN dell'encefalo si evidenziano regioni simmetriche di aumentata intensità di segnale in T2 a livello dei peduncoli cerebellari medi.

Nel caso venga diagnosticata questa sindrome, la consulenza genetica per i familiari è molto importante in quanto le donne della famiglia possono essere a rischio una forma di menopausa precoce (POF, Premature Ovarian Failure) ed anche di avere figli maschi affetti da ritardo mentale associato alla mutazione X-fragile (con espansioni superiori alla 200 triplette CGG).

Atassie congenite

Le atassie congenite sono caratterizzate da anomalie nello sviluppo embrionario del cervelletto e delle sue connessioni che clinicamente si manifestano nei primi anni di vita come atassie cerebellari non progressive. Sono spesso forme genetiche, per lo più a trasmissione di tipo autosomico recessivo o legata al cromosoma X.

Atassia associata a ipogonadismo (Sindrome di Boucher-Neuhauser)

La sindrome di Boucher-Neuhauser è una malattia molto rara, caratterizzata dalla triade atassia spino-cerebellare, distrofia corioretinica, ipogonadismo ipogonadotropo, a trasmissione autosomica recessiva. L'ataxia si manifesta

durante l'adolescenza o la prima età adulta, mentre i segni oftalmologici si sviluppano di solito più tardi, fino alla VI decade di vita.

L'associazione tra atassia cerebellare e ipogonadismo è stata descritta in diversi pazienti, tuttavia, l'età di esordio, il quadro neurologico e le caratteristiche endocrinologiche sono estremamente variabili, suggerendo un'eterogeneità clinica e verosimilmente genetica della sindrome.

Sindrome di Marinesco-Sjogren

La sindrome di Marinesco-Sjögren (MSS) è una rara malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva, che si manifesta fin nei primi anni di vita con bassa statura, atassia cerebellare, cataratta, disartria, ritardo mentale, neuropatia, anomalie scheletriche, e ipogonadismo. Sono descritti circa 200 casi in tutto il mondo. La malattia è causata da mutazioni nel gene *SIL1*.

Neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro

La neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro (NBIA, precedentemente definita sindrome di Hallervorden-Spatz) comprende un gruppo di malattie rare neurodegenerative trasmesse con modalità autosomica recessiva. I segni principali comprendono la disfunzione extrapiramidale progressiva (dystonia, rigidità, coreo-atetosi) e l'accumulo di ferro nel cervello, soprattutto nei gangli della base. La RMN del cervello è fondamentale per la diagnosi di tutte le forme di NBIA. Circa la metà dei pazienti con questa diagnosi clinica presenta mutazioni identificabili nel gene *PANK2*, che causa una neurodegenerazione associata a difetto della pantotenato-chinasi o PANK.

Malattie spinocerebellari sporadiche

In caso di storia familiare negativa è necessario tenere in considerazione anche forme di atassie acquisite che comprendono patologie ad etiopatogenesi diversa, tra cui le forme da intossicazione da farmaci o sostanze neurotossiche, le forme autoimmuni, le sindromi paraneoplastiche, le forme infettive e post-infettive (meningiti, encefaliti virali), e le forme associate a malattie sistemiche (amiloidosi, celiachia, patologie endocrine). Esistono anche forme neurodegenerative sporadiche per le quali non è sempre possibile arrivare ad una definizione etiologica (forme idiopatiche). Tra queste particolarmente rilevante tra le malattie spinocerebellari è la forma di atassia cerebellare ad esordio tardivo (dopo i 40 anni) e senza coinvolgimento del sistema nervoso vegetativo.

Atrofia Multisistemica

L'atrofia multisistemica (MSA) rappresenta una forma di malattia spinocerebellare idiopatica ad esordio nell'età adulta, caratterizzata da segni e sintomi di disfunzione del sistema extrapiramidale, cerebellare, piramidale e vegetativo. Istopatologicamente si caratterizza per la presenza di inclusioni citoplasmatiche oligodendrogliali contenenti alfa-sinucleina in diverse strutture del sistema nervoso centrale. Clinicamente, la MSA può essere classificata come MSA-P (tipo parkinsoniana), quando prevalgono i sintomi di tipo extrapiramidale, ed MSA-C (tipo cerebellare), quando prevalgono i sintomi di tipo cerebellare. Segni di interessamento del sistema nervoso vegetativo sono presenti nel 97% dei pazienti e tipicamente riguardano il sistema cardiovascolare (ipotensione ortostatica, sincope, pre-lipotimie) e genitourinario (urgenza minzionale, incontinenza, pollachiuria, ritenzione urinaria, incompleto svuotamento vescicale, impotenza erettile e disfunzioni eiaculatorie). Una franca demenza o una marcata sindrome frontale sono rare. Sono invece molto frequenti i disturbi del sonno (particolarmente del sonno REM). La diagnosi rimane essenzialmente clinica. L'errore diagnostico più comune per i pazienti con MSA-P è di ricevere una diagnosi in vita di Malattia di Parkinson Idiopatica (IPD). Una presentazione autonoma di MSA può essere confusa con una insufficienza autonoma pura (PAF). Non esiste evidenza neuropatologica di MSA ad esordio precedente i 30 anni. L'incidenza aumenta in seguito, mostrando un picco nella ultima parte della sesta decade di vita ed è lievemente più precoce del IPD; la sopravvivenza media è di 6-10 anni. Attualmente, non esistono segnalazioni di MSA familiare e quindi va considerata una patologia neurodegenerativa sporadica.

Paraplegie Spastiche Ereditarie

Le paraplegie spastiche ereditarie sono forme caratterizzate dalla degenerazione del fascio corticospinale. L'età di esordio è molto variabile in quanto i sintomi possono comparire fin dalla prima infanzia o in età adulta fino alla 4-5 decade. I segni clinici comprendono: disturbi dell'equilibrio, debolezza e irrigidimento delle gambe, spasmi muscolari, aumento del tono muscolare che determina rigidità dei muscoli stessi, iperreflessia (Allegato 3).

Per le paraplegie spastiche sono noti circa 40 sottotipi genetici, quasi equamente distribuiti tra forme a trasmissione recessiva e dominante. La maggior parte delle paraparesi spastiche autosomiche dominanti (AD) sono forme "pure", mentre per lo più le forme autosomiche recessive (AR) si presentano clinicamente come forme "complicate". Queste

ultime presentano, oltre alla tipica spasticità degli arti inferiori, ulteriori complicanze, come atrofia ottica, neuropatia, retinopatia, demenza, ritardo mentale e sordità.

In aggiunta sono state identificate tre forme di paraparesi spastica con trasmissione legata al cromosoma X.

La forma più frequente di paraparesi spastica AD è la forma dovuta a mutazioni (mutazioni puntiformi o delezioni) nel gene *SPAST* (SPG4), ed è la causa di circa il 50% delle forme a trasmissione autosomica dominante. Raramente sono stati descritti anche casi senza storia familiare apparente. La seconda forma più frequente di paraparesi spastica AD è nota come SPG3 ed è causata da mutazioni nel gene *SPG3A* che codifica per una proteina chiamata *atlastina*. Si tratta di una paraparesi spastica pura, raramente associata a neuropatia e con esordio infantile o giovanile. Dopo queste due forme, la terza in ordine di frequenza è quella dovuta a mutazioni nel gene *REEP1* (SPG31). Le altre forme di paraparesi spastiche AD sono state descritte fino ad ora in poche famiglie.

Per quanto riguarda le forme di paraparesi spastica trasmessa con modalità AR, fino ad ora ne sono state descritte circa 15 forme e la maggior parte sono forme complicate. La SPG7, causata da mutazioni nel gene codificante per la paraplegina, ha una frequenza di circa il 7% delle forme sporadiche ad esordio tardivo. SPG11, sembra attualmente una forma molto frequente in Europa, ed è associata a deterioramento cognitivo, disartria, corpo calloso sottile. L'esordio è generalmente prima dei 25 anni. Un fenotipo simile è anche associato a SPG15.

Tra le forme associate al cromosoma X, la paraparesi spastica associata a mutazioni nel gene *L1-CAM* (SPG1) ha un esordio infantile ed è allelica alla sindrome MASA (Mental retardation, Aphasia, Shuffling gait, Adducted thumbs), e alla forma di idrocefalo legato all'X.

Mutazioni nel gene per la proteina proteolipidica (PLP) sono associate alla forma SPG2. Tali mutazioni interferiscono con la corretta mielinizzazione degli assoni e si associano a fenotipi diversi, tra cui la forma infantile di Pelizaeus-Merzbacher, disturbi dell'oculomotricità, atassia, ritardo mentale, paraparesi spastica ad esordio in età adulta.

1.3 Epidemiologia

L'atassia di Friedreich è l'atassia ereditaria più comune e ha una prevalenza nelle popolazioni di origine caucasica di 2×10^{-5} e una frequenza di soggetti portatori stimata di circa 1 su 100 individui.

La prevalenza delle atassie ereditarie autosomiche dominanti è di circa 3 casi su 100.000. Tuttavia, la frequenza relativa dei diversi genotipi SCA varia a seconda della popolazione studiata. Infatti, studi effettuati in Europa, Stati Uniti e Giappone riportano la SCA3 come sottogruppo genetico più frequente, mentre relativamente più rara è la forma SCA1. Una analoga distribuzione genotipica è stata confermata anche in studi effettuati in Francia ed in Germania. La SCA6 è relativamente frequente in Francia e in Germania, mentre sembra essere molto rara in Italia. In Italia i genotipi più comuni sono rappresentati da SCA1 e SCA2, mentre SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 e DRPLA rappresentano una percentuale piuttosto esigua delle famiglie Italiane con atassia cerebellare autosomica dominante (ciascuna circa 1%).

La prevalenza delle paraparesi spastiche ereditarie è di 2-10 per 100.000. La forma più comune è rappresentata da SPG4, che costituisce circa il 50%.

Per l'MSA la prevalenza stimata nella popolazione è 3-4/100.000, l'incidenza è di 0.6 nuovi casi/100.000 /anno, con rapporto M:F = 1.3 : 1. Nella popolazione > 55 anni la prevalenza è di 17-29 /100.000.

L'atassia-teleangiectasia è presente in tutte le popolazioni e la sua frequenza varia da un paese all'altro, a causa del differente tasso di consanguineità e della capacità clinica di differenziarla da malattie similari; l'incidenza nella popolazione USA è stata stimata di 1 a 40,000 nati vivi (Swift et al 1986). La frequenza dei portatori è stimata di 0.5-2.0% nella popolazione generale. Uno studio epidemiologico condotto su 72 famiglie AT italiane afferenti al Registro Italiano per l'Atassia Telangiectasia (RIAT) ha estrapolato, sulla base della consanguineità ed applicando la formula di Dahlberg, una frequenza teorica della malattia di 1 affetto su 7090 concepimenti ed una frequenza di portatori sani da 1.69 a 3.43% della popolazione (Chessa et al., 1994). La sopravvivenza media dei pazienti AT è di 19 - 25 anni, con una ampia variabilità (Crawford 2006); l'aspettativa di vita è indipendente dalla gravità delle manifestazioni neurologiche. La morte sopravviene per infezioni broncopulmonari ricorrenti associate ad uno stato di cachessia o, nel 10-15% dei casi, per tumore. Negli ultimi 20 anni l'aspettativa di vita dei soggetti AT è notevolmente migliorata, per un miglioramento generale delle condizioni di vita e delle terapie da un lato, e dall'altro per l'identificazione di pazienti con forme "varianti" della malattia. Oggi molti pazienti raggiungono i 25 anni ed alcuni sopravvivono fino a 40 e 50 anni (Doerk et al., 2004). Nei pazienti lungosopravvissuti la insufficienza respiratoria, con o senza infezioni identificabili, è la causa maggiore di morbilità e mortalità.

2. Diagnosi

2.1 Sospettare la malattia

Criteri clinici

- Soggetto di qualsiasi età che presenta disturbi dell'equilibrio, instabilità nella marcia, e/o rigidità muscolare, e/o disartria, con storia familiare positiva o dubbia per presenza in uno dei genitori di disturbi analoghi o in cui un genitore sia deceduto ad un'età inferiore ai 65 anni, senza analoghi segni neurologici.
- Soggetto di qualsiasi età che presenta: disturbi dell'equilibrio, instabilità nella marcia, e/o rigidità muscolare, e/o disartria, a carattere progressivo con storia familiare negativa, in assenza di storia di abusi farmacologici o di esposizione a sostanze neurotossiche (es. alcool), e nei quali siano già state escluse forme acquisite o secondarie quali sclerosi multipla, tumori cerebrali, forme paraneoplastiche, danni vascolari.

Indipendentemente dall'età di insorgenza, la valutazione clinica da parte di neurologo esperto è indispensabile per migliorare l'accuratezza diagnostica: valutazione delle modalità di insorgenza e progressione dei disturbi dell'equilibrio e del cammino, presenza di disartria e disturbi della scrittura, riduzione o incremento dei riflessi osteotendinei, alterazioni dei movimenti oculari, presenza o meno di disturbi sfinterici.

L'insieme dei dati clinici e di trasmissione genetica, ed elettrofisiologici e neuroradiologici sono di solito sufficienti per definire l'ipotesi diagnostica e selezionare i test molecolari da eseguire.

Criteri di Laboratorio

Nessuno

2.2 Criteri diagnostici

Elementi clinici da considerare essenziali per la diagnosi

- Forme cliniche caratterizzate prevalentemente da un quadro atassico o prevalentemente paraparetico spastico, associato o meno a sintomi o segni di tipo extrapiramidale, ad andamento progressivo, in presenza o meno di storia familiare per le quali sono state escluse le cause acquisite più comuni quali:
 - abusi farmacologici o di esposizione a sostanze neurotossiche (es. alcool)
 - sclerosi multipla
 - tumori cerebrali
 - forme paraneoplastiche
 - danni vascolari
 - deficit di vitamina B12
 - la mielopatia cervicale
- Conferma del fenotipo clinico mediante anamnesi e visita neurologica
- Definizione della modalità di trasmissione della malattia mediante ricostruzione dell'albero genealogico, se possibile esaminando anche i parenti di primo grado

Elementi biochimici da considerare essenziali per la diagnosi

Funzionalità epatica e metabolismo del rame (cupremia, cupruria e ceruloplasminemia); emocromo con ricerca acantociti, alfa fetoproteina, anticorpi antifosfolipidi, anticorpi anticervelletto, albuminemia, colesterolo e lipoproteine, immunoglobuline, dosaggio vit E.

Elementi strumentali da considerare essenziali per la diagnosi

1. Risonanza Magnetica (RM) dell'encefalo basale completata, quando necessario, da studio con mezzo di contrasto. Alcune forme sono associate a quadri di RMN significativamente indicative per specifiche forme di malattie spinocerebellari quali: Atassie congenite, SPG11/15 (corpo calloso sottile); FXTAS (alterazione peduncoli cerebellari); ARSACS (atrofia cerebellare vermiana e alterazioni del ponte); MSA (alterazione fibre trasverse del ponte, alterazioni nuclei della base, atrofia cerebellare).
2. TC encefalo basale e con mdc: quando non è possibile eseguire la RMN per controindicazioni dipendenti dalla condizione del paziente.
3. Risonanza Magnetica (RM) del midollo spinale: in presenza di segni o sintomi di coinvolgimento midollare, soprattutto in età pediatrica.
4. EMG: con studio velocità di conduzione motoria e sensitiva

Elementi genetici/biologia molecolare da considerare essenziali per la diagnosi

Gli esami genetici attualmente disponibili per una analisi diretta di mutazione, consentono di diagnosticare circa il 60-70% delle famiglie con atassia ereditaria. Vale a dire che circa il 30-40% dei pazienti con sicura storia familiare per atassia ereditaria a trasmissione autosomica dominante o recessiva, risultano negativi per la presenza di mutazioni nei geni fino ad oggi identificati. Molti degli esami genetici che consentono di arrivare ad una definizione etiologica precisa di forme spinocerebellari ereditarie sono attualmente eseguibili solo in laboratori specializzati e a volte solo a scopo di ricerca. In particolare per forme che NON siano associate a mutazioni ricorrenti note, e che quindi richiedano l'analisi estesa della sequenza genica, i tempi di indagine possono essere particolarmente lunghi.

Per l'esecuzione delle indagini di tipo genetico molecolare è, quindi, consigliabile procedere gradualmente seguendo uno schema a più tappe.

Esempio di procedimento diagnostico per genetica molecolare nelle malattie spinocerebellari:

- FORME CON FENOTIPO PREVALENTEMENTE ATASSICO:
 - 1) Ricerca presenza di espansione di triplette ripetute nei geni per fratassina, atassina 1 e atassina 2, responsabili delle forme: Atassia di Friedreich, SCA1 e SCA2.
 - 2) Se ricerca di mutazioni associate a SCA1 e SCA2 risultasse negativa, in un soggetto con storia familiare positiva per atassia ereditaria a trasmissione autosomica dominante proseguire le indagini per la ricerca delle altre mutazioni genetiche attualmente note, e riscontrate anche nella popolazione Italiana (SCA3-SCA6-SCA7-SCA10-SCA12-SCA15- SCA17- DRPLA).
 - 3) Se ricerca di mutazioni associate a SCA1 e SCA2 risultasse negativa, in un soggetto con storia familiare dubbia o negativa, che presentasse retinite pigmentosa o disturbi visivi: analisi per mutazione SCA7 (se negativa, analisi della mutazione del DNA mitocondriale associata a NARP).
 - 4) Per pazienti di sesso maschile che presentino un esordio tardivo della sintomatologia atassica, senza storia familiare o con fratelli affetti da disturbi analoghi, risultati negativi per la ricerca delle mutazioni associate a SCA1 e SCA2, richiesta del test per la valutazione della premutazione nel gene FRAXA associata a sindrome FXTAS (Fragile-X associated Tremor/Ataxia Syndrome).
 - 5) Per le forme atassiche sporadiche ad esordio prima dei 25 anni e per forme a trasmissione autosomica recessiva (dopo aver escluso l'atassia di Friedreich):
 - analisi gene *APTX* (in laboratori specializzati)
 - analisi gene *aTTP* (in laboratori specializzati) solo in pazienti con deficit vitamina E
 - analisi geni *SETX* e *ATM* (in laboratori specializzati) in pazienti con aumento alfafetoproteina
 - analisi gene *SACS* (in laboratori specializzati) in pazienti con atassia spastica
- FORME CON FENOTIPO PREVALENTEMENTE PARAPARETO-SPASTICO:
 - 1) In soggetti con storia familiare positiva per paraparesi spastica a trasmissione autosomica dominante test genetico per SPG4.
 - 2) Se SPG4 negativo, test genetico per SPG3A ed eventualmente SPG31.
 - 3) I soggetti con forme pure di paraparesi spastica senza storia familiare, test genetici consigliati per:
 - SPG4
 - SPG3A
 - 4) Per soggetti con forme ad esordio giovanile, senza storia familiare o evidenza di trasmissione autosomica dominante, in presenza o meno di corpo calloso sottile, test genetico per:
 - SPG7
 - SPG11
 - SPG15

Gli accertamenti diagnostici elencati sopra possono essere svolti in regime ambulatoriale o ambulatoriale facilitato con esenzione R99; può essere previsto un DH diagnostico o un ricovero ordinario solo se le condizioni cliniche e sociali del paziente ne rendessero difficoltosa o impossibile la gestione ambulatoriale. In età pediatrica è consigliabile il ricovero ordinario.

2.3 Test genetico nei sottogruppi con definizione genetica possibile

E' necessario acquisire il consenso informato specifico per l'analisi genetica.

Il test genetico non può essere richiesto da familiari o terze parti (assicurazioni, datori di lavoro ecc.). Il risultato del test genetico deve essere consegnato solo all'interessato o al proprio tutore legale dallo specialista che prende in carico il paziente (neurologo o genetista medico)

Test di conferma della diagnosi clinica

Il test genetico in presenza di sintomi clinici di malattia è indicato sia in caso di storia familiare positiva che negativa. Nel caso di storia familiare negativa è indispensabile accompagnare i familiari durante l'iter diagnostico con un processo di consulenza genetica in quanto la risposta positiva di malattia ereditaria può portare conseguenze drammatiche ai familiari a rischio.

Diagnosi di portatore sano e diagnosi prenatale (per le forme a trasmissione recessiva)

A seguito di appropriata consulenza genetica, si effettua l'analisi molecolare nei famigliari a rischio di soggetti che hanno ricevuto una diagnosi genetica per una forma a trasmissione recessiva. Il genetista medico in seguito ai risultati del test di portatore definirà il rischio di coppia e l'appropriatezza per accedere ad una eventuale diagnosi prenatale.

Diagnosi Presintomatica (per le forme a trasmissione dominante)

Per accedere alla diagnosi presintomatica i soggetti a rischio di malattia spinocerebellare a trasmissione dominante devono seguire l'iter previsto dalle linee guida internazionali.

La scelta nella maggior parte dei casi è finalizzata a scelte familiari e procreative.

I protocolli di uso corrente prevedono l'esclusione del test presintomatico per minori e per soggetti a rischio di suicidio.

In considerazione dei problemi psicologici, medici, etici e legali connessi al test presintomatico in tutti i centri dove si effettua il test devono essere rispettate le Linee-Guida Internazionali. L'iter prevede un'articolazione di specialisti e di incontri secondo un protocollo generale, le cui modalità di applicazione devono venire approvate dal comitato Etico dell'Ente.

Diagnosi prenatale

Il test prenatale viene richiesto per malattie ereditarie autosomico dominanti nel caso di un genitore affetto o che abbia eseguito test genetico presintomatico.

Il test prenatale viene richiesto per malattie ereditarie autosomico recessive nel caso in cui i genitori siano risultati portatori di una mutazione patogenetica.

2.4 Follow-up

Tabella 1. Follow-up

Esame/procedura	Frequenza di esecuzione
Visita neurologica	almeno 1 volta l'anno, salvo complicanze intercorrenti con somministrazione della scala clinica motoria
Videofluorografia	Al bisogno per disfagia
Visita psichiatrica	Al bisogno
RMN o TAC	Iniziale per inquadramento del paziente
Visita cardiologica	Per atassia di Friedreich e al bisogno
Visita fisiologica	Al bisogno
Visita ortopedica	Al bisogno
Visita diabetologica	Al bisogno
Visita oculistica	Al bisogno
Visita OTV	Al bisogno

Tabella 2. Elenco degli specialisti da coinvolgere

Visita specialistica	Frequenza di esecuzione
Neurologo	almeno 1 volta l'anno salvo complicanze intercorrenti
Cardiologo	Per atassia di Friedreich, almeno 1 volta l'anno salvo complicanze intercorrenti Al bisogno per altre forme
Ortopedico	Al bisogno
Psicologo	Al bisogno
Psichiatra	Al bisogno
Genetista	Al bisogno

Fisiatra/Logopedista	Al bisogno
Gastroenterologo	Al bisogno
Anestesista-Rianimatore	Al bisogno
Pneumologo	Al bisogno
Otorinolaringoiatra	Al bisogno
Nutrizionista/Dietologo	Al bisogno
Assistente sociale	Al bisogno
Educatore professionale	Al bisogno
Terapista occupazionale	Al bisogno

3. Terapia

Terapia farmacologica

Tabella 3. Terapia farmacologica

Farmaco	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Benzo-diazepine			
Clonazepam	1-8 mg/die	Spasmi muscolari	Inefficacia ed eccessivi effetti collaterali (sedazione, amnesia anterograda, vertigini, reazioni paradosse)
Alprazolam	0.75-3 mg/die	Ansia	idem
Altre BDZ	variabile	Ansia, Sindrome delle gambe senza riposo	idem
Anti-spastici			
Baclofene	10-75 mg/die	Ipertonia spastica, rigidità	Eccessivi effetti collaterali (sedazione, xerostomia, stipsi, disturbi sistema urogenitale, tremore)
Tizanidina cloridrato	2-6 mg /die	Ipertonia spastica, rigidità	Idem
Ciclobenzaprina Cloridrato	10-30 mg/die	Ipertonia spastica, rigidità	
Miorilassanti			
Dantrolene sodico	25-75 mg/die		
Tiocolchicoside	4-8 mg/die		
Tossina Botulinica	Variabile a seconda delle preparazioni, dei muscoli da trattare e del loro numero.	Distonia e/o bruxismo	Inefficacia comprovata della terapia.
Antispastici urinari			
Tolterodina tartrato	2-4 mg/die	Incontinenza urinaria	
Oxibutina	2-5 mg/die	Incontinenza urinaria	
Flavoxato cloridrato	200-800 mg/die	Incontinenza urinaria	
Neurolettici			
TIPICI			
Aloperidolo	0.5-6 mg/die	Sintomi psicotici o grave depressione, associati o meno a corea, con cautela nei soggetti affetti da diabete, malattie del metabolismo lipidico e alterazioni ECG)	Ipersensibilità, intolleranza, effetti collaterali (parkinsonismo, acatisia, distonia acuta, discinesie tardive, alterazioni della crasi ematica per clozapina, sindrome metabolica per olanzapina e risperidone, allungamento dell'intervallo Q-T)
Pimozide	1-8 mg/die		
Sulpiride	50-300 mg/die		
Tiapride cloridrato	100-300 mg/die		
ATIPICI			
Risperidone	0.5-4 mg/die		
Clozapina	25-50 mg /die		
Quetiapina	50-400 mg/die		
Antiepilettici			
Valproato	Iniziare con 10-15 mg/Kg da aumentare fino a raggiungere la posologia	Mioclono e/o epilessia Irritabilità, disturbi dell'umore e alterazioni psico-comportamentali	Ipersensibilità, eccessiva sonnolenza. In caso di Levetiracetam la comparsa di parkinsonismo.

	ottimale dai 20 ai 30 mg/Kg.		
Levetiracetam	500-2000 mg/die		
Antidepressivi			
Amitriptilina	200-250mg/die	Sintomi depressivi, disturbo ossessivo compulsivo, irritabilità aggressività, disforia	Ipersensibilità, intolleranza, effetti collaterali.
Imipramina	75 mg/die (dose massima 300 mg)		
Fluoxetina	20-80mg/die		
Paroxetina	20-50 mg/die		
Sertralina	50-100 mg/die		
Duloxetina	30-120mg/die		
Citalopram	10-40mg/die		
Altri SSRI	variabile		
Vitamina E	300-900 mg /die	Deficit congenito di Vitamine E	Nessuno
Antiossidanti, neuro-protettori			
Idebenone	<i>Per atassia di Friedreich, ancora sperimentale</i>		
Altri			
Addensanti per alimenti		disfagia	

Terapia ventilatoria

Ventilazione meccanica a pressione positiva delle vie aeree (C-PAP) per sindrome disventilatoria e sindrome da apnee notturne.

Terapia chirurgica

Tabella 4. Terapia chirurgica

Tipo di intervento	Indicazioni per esecuzione
Allungamento tendini (achilleo, dita dei piedi)	Correzione grave deformità dei piedi (piede cavo, dita a martello)
Stabilizzazione della colonna	Grave scoliosi in Atassia di Friedreich
Posizionamento pace-maker cardiaco	Aritmie cardiache
Posizionamento pompa al Baclofen	Grave spasticità non responsiva a terapia orale
Posizionamento stimolatore spinale	Grave spasticità non responsiva a terapia farmacologica
PEG	Grave disfagia

Piano riabilitativo

Tabella 5. Piano riabilitativo

Tipo	Motivazioni
Fisioterapia	Mantenimento capacità funzionali residue (postura, equilibrio)
Logopedia	Norme comportamentali per migliorare la disartria e la disfagia
Educatore professionale	Mantenimento capacità relazionali e psicosociali
Terapista occupazionale	Mantenimento capacità occupazionali

4. Implementazione del PDTA

I pazienti affetti da atassie spinocerebellari/paraparesi spastiche vengono presi in carico presso i centri di riferimento, attraverso un percorso che dalla valutazione ambulatoriale giunge alla possibilità di eseguire valutazioni neurofisiologiche, neuroradiologiche e morfologiche (biopsia muscolare), in regime di Day Service o ricovero (ordinario o DH), fino all'invio di campioni biologici per la diagnosi molecolare presso laboratori di genetica molecolare.

4.1 Modalità di accesso

La prenotazione della prima visita presso l'OPBG si effettua telefonando allo 0668181 e chiedendo "visita neuromuscolare".

La prenotazione può inoltre essere effettuata mediante internet, collegandosi al sito web: <http://www.ospedalebambinogesu.it/portale2008/Default.aspx?IDItem=4661> e cliccando su "Prestazioni Ambulatorio Servizio Sanitario Nazionale", richiedere "visita neuromuscolare".

I dati necessari per finalizzare la prenotazione sono: codice fiscale e codice di impegnativa

L'ambulatorio presso l'OPBG è aperto sia all'età pediatrica che all'età adulta; tuttavia nel caso sia necessario il ricovero per completare alcuni esami diagnostici oppure per qualsiasi urgenza, il paziente viene indirizzato presso i Centri di Riferimento che ricoverano Adulti come il Policlinico Gemelli e l'Ospedale San Filippo Neri.

Tabella 6. Informazioni utili e contatti del Presidio di Riferimento OPBG

Gruppo di Malattia	MALATTIE SPINOCEREBELLARI
Patologie	<i>Atassia spinocerebellare autosomica dominante (SCA); Atassia episodica; Atassia di Friedreich; Atassia-Aprassia oculomotoria sindrome; Deficit familiare di vitamina E; Atassia Friedreich-like</i> <i>Atassia-Teleangectasia ; Atassia spastica di Charlevoix-Saguenay; Sindrome da X-fragile con tremore e atassia (FXTAS)</i> <i>Atassie congenite; Atassia associata a ipogonadismo (Sindrome di Boucher-Neuhauser); Marinesco-Sjogren sindrome di Neurodegenerazione con accumulo cerebrale di ferro:Malattie spinocerebellari sporadiche; Atrofia Multisistemica; Paraplegie spastiche ereditarie</i>
Popolazione	Adulti e Bambini
Codice esenzione	RFG040
Presidio di Riferimento	Dipartimento di Neuroscienze, Unità di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Presidio Giannicolo e Presidio V.le S. Paolo, 15.
Indirizzo	Piazza S. Onofrio, 4 - Roma
Medici referenti	Enrico Bertini; Gessica Vasco; Adele D'Amico
Telefono	0668594718 (Mercoledì mattina ore 9:30-13:30; e Giovedì pomeriggio ore 15:30-18:30) 0668592458 (Martedì mattina ore 9:30-13:30 e Mercoledì pomeriggio ore 15:30-18:30)
Modalità di contatto	Personalmente 0668594718 (Mercoledì mattina ore 9:30-13:30; e Giovedì pomeriggio ore 15:30-18:30) 0668592458 (Martedì mattina ore 9:30-13:30 e Mercoledì pomeriggio ore 15:30-18:30) Per appuntamenti chiamare il 0668181 oppure collegarsi con il sito web: http://www.ospedalebambinogesu.it/portale2008/Default.aspx?IDItem=4661
Sito web	http://www.ospedalebambinogesu.it/portale2008/Default.aspx?IDItem=4661 e chiedere Prestazioni Ambulatorio Servizio Sanitario Nazionale Chiedere poi una VISITA NEUROMUSCOLARE; Avere pronto un codice di impegnativa ed il codice fiscale; la prenotazione in questo modo può essere ottenuta in tempo reale online
e-mail	E-mail: bertini@opbg.net
Fax	0668502024

Tabella 7. Informazioni utili e contatti del Presidio di Riferimento AO S. Filippo Neri

Gruppo di Malattia	MALATTIE SPINOCEREBELLARI, PARAPLEGIA SPASTICA EREDITARIA
Patologie	<i>Atassie cerebellari, malattia di Friedreich, SCA, paraplegie spastiche, etc.</i>
Popolazione	Adulti
Codice esenzione	RFG040
Presidio di Riferimento	ACO San Filippo Neri, Dipartimento di neuroscienze e organi di senso, UOC neurologia
Indirizzo	Via G. Martinotti 20 Roma
Medici referenti	Luigi Polidori
Telefono	0633062289 (dal Lunedì al Venerdì dalle ore 9 alle 14) 0633063799 secondo e quarto giovedì del mese ore 12-14
Modalità di contatto	La visita può essere richiesta telefonicamente all'ambulatorio (0333063799 tutte le mattine dalle 9 alle 14), o via email dal medico curante, da altro specialista inviante o dal paziente cui sia stata diagnosticata la sospetta malattia. Presso la nostra UOC è inoltre presente un ambulatorio per le Malattie Rare, cui afferiscono i pazienti affette dalle diverse patologie neurologiche rare e che vengono poi avviati ai diversi percorsi diagnostico assistenziali (Ambulatorio Malattie Rare, presso il DH Neurologia, tel 0633062374, dr.ssa M. Santarelli)
Sito web	www.sanfilipponeri.roma.it
e-mail	l.polidori@sanfilipponeri.roma.it
Fax	0633063054

4.2 Percorso diagnostico

La prima visita è essenziale per raccogliere i dati anamnestici, per visualizzare la documentazione del paziente con lo scopo di programmare eventuali esami di completamento o di inizio dell'iter diagnostico, ivi comprese le indagini genetiche. Se necessario il paziente viene inviato per completare analisi elettrofisiologiche e di Neuroimmagine (MRI) complementari.

Percorso diagnostico specifico presso OPBG:

1. INDIVIDUAZIONE PROBANDO: da parte dello specialista che ha individuato il sospetto (neurologo, endocrinologo, oculista, otorinolaringoiatra ecc.)
2. VALUTAZIONE NEUROLOGICA: Anamnesi, valutazione clinica
3. STUDIO NEURORADIOLOGICO ED ELETTROFISIOLOGICO
4. TEST GENETICO DI CONFERMA
5. TEST NEUROPSICOLOGICI
6. VALUTAZIONE DEGLI ALTRI SPECIALISTI IN RELAZIONE AL QUADRO CLINICO.

Una volta diagnosticato impostare il follow up coinvolgendo i presidi territoriali quando il quadro clinico è compromesso, attivando il percorso di assistenza domiciliare. L'OPBG organizza i percorsi di follow-up con la programmazione di DH semestrali.

Percorso diagnostico specifico presso A.O. S. Filippo Neri:

- 1) Valutazione del pz. inviato da altro specialista o dal medico di base in ambulatorio neurologico dedicato (II e IV mercoledì di ogni mese).
- 2) Inquadramento del paziente (forma atassica/paraparetica "idiopatica" o secondaria) con raccolta anamnestica, valutazione neurologica e programmazione degli esami diagnostici, in regime di Day Service, DH o ricovero ordinario.
- 3) Programmazione degli accertamenti diagnostici ematochimici, neuroradiologici (RMN encefalo/rachide cervicale con mdc), neurofisiologici (EMG/ENG, Potenziali evocati somatosensoriali, motori, visivi, Baers etc.); eventuale rachicentesi; eventuale biopsia muscolare, etc.
- 4) Esame neuropsicologico con valutazione delle funzioni cognitive.
- 5) Eventuali altre consulenze specialistiche (cardiologica, endocrinologica, etc.) e programmazione di esami richiesti dagli specialisti di altre branche.
- 6) Valutazione di eventuale percorso fisiatrico riabilitativo in regime ambulatoriale, di DH o ricovero ordinario presso il nostro reparto di riabilitazione neuromotoria o invio del paziente presso IRCCS (S. Lucia).

- 7) Compilazione della necessaria certificazione per esenzione ticket per malattia rara (RFG 040 etc.), segnalazione all'ASP di malattia rara.
- 8) Invio di campioni di sangue presso laboratorio di provata esperienza per diagnosi molecolare/biochimica.
- 9) Invio del paziente per consulenza presso centro di genetica medica per counselling genetico.
- 10) Eventuale partecipazione del paziente a sperimentazioni su nuove terapie.
- 11) Ai pazienti provenienti da altre Regioni, dopo aver effettuato l'iter diagnostico presso la ns. struttura, si forniscono le indicazioni sui centri territoriali più indicati a seguire il paziente sia sotto il profilo specialistico che fisiatrico/riabilitativo.

Allegato 1

ATASSIE SPINOCEREBELLARI AUTOSOMICO DOMINANTI (SCA)

Caratteristiche cliniche più frequenti e aspetti di diagnostica molecolare per forme SCA

SIGLA	Caratteristiche cliniche distintive	LOCUS	PROTEINA	MUTAZIONE
SCA1	Segni piramidali, nistagmo, riflessi OT aumentati	6p23	Ataxin 1	Espansione CAG 38-83
SCA2	Saccadici lenti, neuropatia periferica, ridotti riflessi OT, demenza, mioclono	12q24	Ataxin 2	Espansione CAG 35-64
SCA3	Restrazione palpebrale, segni extrapiramidali, nistagmo, amiotrofia	14q32	Ataxin 3	Espansione CAG 61-84
SCA4	Cerebellare pura o associata a neuropatia assonale sensitiva	16q22	PLEKHG4 Puratrophin-1	Mutazioni puntiformi
SCA5	Cerebellare pura, progressione lenta, esordio precoce	11p12	β -III Spectrin (SPTBN2)	Delezioni- Mutazioni puntiformi
SCA6	Progressione molto lenta, sindrome cerebellare pura	19p13	CACNA1A	Espansione CAG 20-33
SCA7	Come SCA1, più retinopatia	3p14	Ataxin 7	Espansione CAG 37->300
SCA8	Neuropatia sensitiva	13q21	Ataxin 8 (Kelch-like 1)	Espansione CTG (3'UTR) 100-250
SCA10	Sindrome cerebellare pura, epilessia	12q13	Ataxin 10	ATTCT Intron 9 800-4500
SCA11	Sindrome cerebellare molto lentamente ingravescente	15q14	τ -tubulin kinase 2 (TTBK2)	Inserz - Delez- Mutaz. puntiformi
SCA12	Tremore, decadimento cognitivo	5q31	Protein phosphatase 2 PPP2R2B	Espansione CAG (5'UTR) 66-78
SCA13	Esordio precoce, bassa statura, ritardo mentale	19q13.3	KCNC3	Mutaz. puntiformi
SCA14	Mioclono	19q13.4	Protein kinase C (PRKCG)	Mutaz. puntiformi
SCA15 SCA16	Sindrome cerebellare pura	3p26-p25	ITPR1	Delezioni
SCA17	Demenza, psicosi, coreoatetosi	6q27	TBP	Espansione CAG >45
SCA18	Atassia cerebellare con disturbi sensitivi a atrofia muscolare neurogena	7q31-q32	?	?
SCA19	Atassia con decadimento cognitivo	1p21-q21	?	?
SCA20	Atassia con disfonia e calcificazione nuclei dentati	11	?	?
SCA21	Atassia e segni extrapiramidali	7p21.3	?	?
SCA 22	Cerebellare pura (stesso locus SCA19)	1p21-q23	?	?
SCA 23	Atassia del cammino e disartria	20p13-12.3		
SCA 25	Atassia e neuropatia sensitiva	2p15		
SCA 26	Cerebellare pura	19p13.3		
SCA 27	Atassia, tremore, discinesia	13q34	FGF14	Mutaz. puntiformi
SCA 28	Atassia, oftalmoplegia, iperreflessia	18p11	AFG3L2	Mutaz. puntiformi
SCA 29	Atassia, non progressiva, fenotipo variabile	3p26	?	?
SCA 30	Lievi segni piramidali	4q34-q35	?	?

Allegato 2

ATASSIE SPINOCEREBELLARI AUTOSOMICO RECESSIVE

Sigla	Gene	Mutazione	Sintomi principali	Età esordio
FRDA	FRDA1 (Frataxin)	Trinuc; mutaz. puntiformi	Atassia dismetria, disartria, instabilità di fissazione, babinski, areflessia, deficit sensibilità profonde, neuropatia assonale sensitiva, cardiopatia, diabete	2-55
AVED	TTP	Delez, Inserz, mutaz. puntiformi	Come FRDA, tremore del capo, retinite pigmentosa	2-52
ABL	MTP	mutaz. puntiformi	Steatorrea, areflessia, neuropatia assonale sensitiva, retinite pigmentosa	0-20
AOA1	APTX	Delez, Inserz, mutaz. puntiformi	Disturbi movimenti oculari, nistagmo, neuropatia assonale sensitiva, coreoatetosi, ritardo mentale, ipoalbuminemia, ipercolesterolemia	1-29
AOA2	SETX	Delez, mutaz. puntiformi	Disturbi movimenti oculari, nistagmo, neuropatia assonale sensitiva e motoria, coreoatetosi, amiotrofia, aumento alfa-feto proteina	3-30
AT	ATM	Delez, Inserz, mutaz. puntiformi	Telangiectasie, deficit immunitario, disturbi movimenti oculari, neuropatia, predisposizione e neoplasie.	1-4
ATLD	MRE11	mutaz. puntiformi	Simile a AT, più lieve, rara, (no predisposizione a neoplasie)	1-7
ARS-ACS	SACS	mutaz. puntiformi	Atassia cerebellare, spasticità, neuropatia	1-40

Allegato 3

PARAPLEGIE EREDITARIE

Malattia	Locus/Gene/Proteina	Eredità	Esordio (anni)	Segni clinici
SPG1	Xq28/L1-CAM1	X	1-5	Ritardo mentale
SPG2	Xq21/PLP14	X	1-18	Idrocefalo, allelico a Pelizaeus-Merzbacher
SPG3A	14q11.2/atlastin	AD	2-50	Paraparesi spastica pura, neuropatia
SPG4	2p22p21 SPAST/spastin	AD	1-74	Paraparesi spastica pura, raramente deficit cognitivo, neuropatia, corpo calloso sottile.
SPG5A	8p12-q13/CYPB1	AR	1-30	Paraparesi spastica pura
SPG6	15q11.1/NIPA1	AD	12-35	Paraparesi spastica pura
SPG7	16q24.3/SPG7/ paraplegin	AR	8-42	Forma pura o complicata. Atrofia ottica, oftalmoplegia, sintomi bulbari, scoliosi, atrofia cerebrale e cerebellare
SPG8	8q23-q24/ strumpellin	AD	20-40	Paraparesi spastica pura
SPG9	10q23.3-q24.1	AD	1-40	Cataratta, amiotrofia distale, neuropatia, reflusso gastroesofageo, bassa statura.
SPG10	12q13/ kinesin heavy chain	AD	2-51	Neuropatia
SPG11	15q spatacsin	AR	4-21	Corpo calloso sottile, deficit cognitivo, disartria
SPG12	19q13	AD	1-22	Paraparesi spastica pura
SPG13	2q24-q34/ HSPD1/HSP60	AD	17-68	Paraparesi spastica pura
SPG14	3q27-q28	AR	30	Lieve ritardo mentale, neuropatia distale
SPG15	14q22- q24/ZFYVE26/spastizin	AR	8-35	<i>Sindrome Kjellins</i> , deficit cognitivo, retinopatia, atassia cerebellare, neuropatia, amiotrofia distale, corpo calloso sottile
SPG16	Xq11.2	X	1-5	Paraplegia complicata, grave
SPG17	11q12-q14/ BSCL2/seipin	AR-AD	8-40	Silver's syndrome, amiotrofia distale
SPG19	9q33-q34	AD	36-55	Paraparesi spastica pura
SPG20	13q12.3/SPG20/spartin	AR	1-10	Troyer's syndrome, amiotrofia distale
SPG21	15q22.31/SPG21/ maspardin	AR	1-30	Demenza, sintomi cerebellari ed extrapiramidali, corpo calloso sottile
SPG23	1q24-q32	AR	1	Lieve ritardo mentale, tremore, anomalie cutanee
SPG24	13q14	AR	1	Paraparesi spastica pura
SPG25	6q23-q24.1	AR	30-46	Dolore, discopatie, spondilosi
SPG26	12p11.1-12q14	AR	6-11	Lieve deficit cognitivo, disartria, atrofia muscoli delle mani
SPG27	10q22.1-10q24.1	AD	25-45	Disartria
SPG28	14q21.3-q22.3	AR	6-15	Paraparesi spastica pura
SPG29	1p31.1-21.1	AD	11-30	Ipoacusia, ernia paraesofagea, vomito
SPG30	2q37.3	AR	12-21	Lieve atrofia cerebellare
SPG31	2p12/REEP1	AD	1-60	Paraparesi spastica pura
SPG32	14q12-q21	AR	6-7	Lieve ritardo mentale, sintomi pseudobulbari, progressione lenta, atrofia cerebellare, corpo calloso sottile, ponte ipoplasico
SPG35	16q21-q23	AR	6-11	Deficit cognitivo, epilessia
SPG37	8p21.1-q13.3	AD	8-60	Paraparesi spastica pura
SPG38	4p16-p15	AD	7-23	Atrofia muscoli delle mani
SPG39	19p13.3/PNPLA6	AR	infanzia	Amiotrofia distale

SPG42	3q24-q26/SLC33A1	AD	4-42	Paraparesi spastica pura
SPAX1	12p13	AD	10-20	Atassia spastica
IAHSP6	2q33/ALS2/alsin	AR	1-2	Tetraplegia, disfagia, anartria
AHDS	Xq13.2	X	Infancy	Allan-Herndon syndrome

Legenda: Autosomico Dominanti (AD); Autosomico recessive (AR); legate al cromosoma X (X)

Bibliografia

1. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, et al. (2004). Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 3: 291-304.
2. Taroni F, DiDonato S (2004). Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. *Nature Rev Neurosci* 5:641-655.
3. Brusco A, Gellera C, Cagnoli C, Saluto A, Castucci A, Michielotto C, et al. Molecular genetics of hereditary ataxia. *Arch Neurol* 2004;61:727-733.
4. Fogel BL, Perlman S. Clinical features and molecular genetics of autosomal recessive cerebellarataxias. *Lancet Neurol* 2007; 6: 245-57.
5. Soong BW, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 2007; 20:438-46.
6. Gasser T, Finstererb J, Baets J, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. *Eur J Neurol*, 2009 Dec 28. [Epub ahead of print]
7. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2010; 9: 94–104
8. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, and Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004; 3:93-103
9. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994; 44: 1533–36.
10. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol*. 2009; 16:777-785
11. Mariotti C, Ferruta A, Gellera C, et al. Predictive Genetic Tests in Neurodegenerative Disorders: A Methodological Approach Integrating Psychological Counseling for At-Risk Individuals and Referring Clinicians. *Eur Neurol* 2010;64:33-41
12. Boltshauser E, Schmahmann J. *Cerebellar Disorders in Children*. Wiley, 2012